

3차 병원에서 분리된 황색포도구균의 아미노글리코사이드 내성빈도

서울대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*, 국립보건원[†]

김홍빈 · 김도마 · 이보빈 · 김의석 · 박상원 · 신종욱 · 오명돈 · 김의종* · 이영선[†] · 김봉수[†] · 최강원

Frequency of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics in *Staphylococcus aureus* Isolated from Tertiary Hospitals

Hong-Bin Kim, M.D., Thoma Kim, Bobin Lee, Ui-Seok Kim, M.D., Sang-Won Park, M.D.

Jongwook Shin, M.D., Myoung-Don Oh, M.D., Eui-Chong Kim, M.D.*

Yeong Seon Lee, Ph.D.[†], Bong Su Kim, Ph.D.[†] and Kang-Won Choe, M.D.

Departments of Internal Medicine and Clinical Pathology*, Seoul National University College of Medicine and
National Institute of Health[†], Seoul, Korea

Background : *Staphylococcus aureus* is one of the most important pathogens, causing severe morbidity and fatal infections. To date rapid evolution of antibiotic resistance in *S. aureus*, including recent emergence of vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA), has been a serious concern and an obstacle to the effective treatment. The purpose of this study is to update the resistance patterns against aminoglycoside antibiotics which play an important role in the therapy of serious staphylococcal infections.

Methods : Clinical isolates were collected from 8 university-affiliated hospitals during the period of June 1999 to January 2001. Susceptibility tests against 9 antibiotics were performed by disk diffusion method. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of arbekacin against non-susceptible strains were determined by microbroth dilution method

Results : Among total 682 isolates exclusive of consecutive ones from the same patients, 199 (29%) were from pus, 152 (22%) from respiratory specimens, 137 (20%) from blood, 38 (6%) from urine. Of 682 isolates, 588 (87%) isolates were resistant to at least

one of the aminoglycosides tested. Overall prevalence of MRSA was 64% (439/682), and resistance rates of MRSA were summarized as follows; kanamycin (KM) 98%, tobramycin (TOB) 98%, gentamicin (GM) 95%, amikacin (AMK) 90%, neomycin (NEO) 63%, streptomycin (SM) 31%, netilmicin (NET) 18%, arbekacin (ABK) 13%. MRSA isolates were resistant to multiple aminoglycosides, and 88% of them were resistant to all four aminoglycosides of KM, TOB, GM, and AMK. MICs of ABK against 58 non-susceptible strains ranged from 2 to 128 $\mu\text{g/mL}$.

Conclusion : More than 90% of MRSA isolates were resistant against kanamycin, tobramycin, gentamicin, and amikacin. Moreover, most of MRSA isolates were multi-drug resistant to all these four aminoglycosides. Resistance rates against arbekacin and netilmicin were less than 20%. Arbekacin was the most susceptible antibiotic of the aminoglycosides tested. (Korean J Infect Dis 34:39~46, 2002)

Key Words : *Staphylococcus aureus*, Aminoglycoside, Arbekacin

서 론

접수 : 2001년 10월 30일, 승인 : 2001년 11월 26일
교신저자 : 오명돈. 서울대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)760-2945, Fax : 02)747-6090
E-mail :

황색포도구균(*Staphylococcus aureus*)은 모든 연령에 걸쳐 다양한 감염증·피부 및 연조직 감염, 골관절염 뿐만 아니라 카테터관련 감염증, 균혈증, 심내막염 등의 침습성 감염증과

독소매개 증후군을 유발하는 중요한 병원균이다^{1,2)}. 황색포도구균 균혈증에 의한 치명률은 효과적인 항균제가 개발되기 전에는 90%에 달하였으나, 1940년대 초 페니실린이 사용되면서 예후가 급격하게 호전되었다¹⁾. 하지만, 페니실린에 대한 내성균주가 나타나 수년 내에 증가하기 시작하였고, 이들 균주에 효과가 입증되어 도입된 반합성 페니실린에조차 내성인 메티실린내성 황색포도구균(Methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)이 1961년 영국에서 처음 보고³⁾되는 등 항균제 내성문제는 치료에 많은 어려움을 야기하였다. 이후 MRSA 감염증의 발생빈도가 점차 증가하면서 MRSA 감염증의 유일한 치료제라 할 수 있는 반코마이신(vancomycin)을 빈번하게 사용되었고, 결국 최근에는 반코마이신에조차 감수성이 저하된 균주들이 보고되었다⁴⁻⁹⁾.

심내막염을 비롯한 침습성 황색포도구균 감염증에서는 적절한 항균제의 사용이 필수적이다. 일반적으로 항균제를 병합하여 사용하는 것이 살균효과를 증대시키고 내성발현을 억제하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁻¹²⁾. 이에 따라 세균의 세포벽 합성을 억제하는 항균제-베타락탐(β -lactam)이나 글리코펩타이드(glycopeptide) 제제와 아미노글리코사이드(aminoglycoside)의 병합치료가 많이 사용되고 있다. 하지만, MRSA의 경우 대개 다제내성이며 gentamicin을 비롯한 아미노글리코사이드 역시 예외가 아니기 때문에 병합요법이 얼마나 효과를 거둘 수 있을지는 미지수이다^{13,14)}. 국내에서 발표된 자료에서도 대개 아미노글리코사이드에 대한 내성률이 높은 것으로 알려져 있고^{15,16)}, 아미노글리코사이드의 생산량이나 생산액이 여러 항균제 중 상위에 속하며¹⁷⁾ 오남용 또한 적지 않은 것¹⁸⁾으로 보고되고 있다. 또한, 최근 분리된 VISA(vancomycin-intermediate *S. aureus*) 균주에는 반코마이신과 아미노글리코사이드의 병합요법으로 살균효과의 상승(synergistic)이나 부가(additive) 효과를 기대할 수 없다¹⁹⁾고 하는 등 VISA 감염증의 효과적인 치료를 위한 많은 연구가 진행 중이다.

이에 저자들은 국내 3차 병원에서 분리된 황색포도구균의 아미노글리코사이드 항균제에 대한 내성양상과 황색포도구균 감염증의 치료에서 아미노글리코사이드 항균제의 역할을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상균주

1999년 6월부터 2001년 1월까지 8개 대학병원에서 각각

일정한 기간동안 분리된 황색포도구균 100여 균주씩을 수집하였다. 한 환자에서 연속하여 분리된 경우에는 한 균주에 대해서만 실험을 시행하였다. 수집된 균주들은 모두 catalase, coagulase 등의 검사를 다시 시행하여 *S. aureus* 균종임을 확인하였다.

2. 항균제 감수성 검사

총 9개의 항균제에 대한 항균제 감수성 검사를 원판확산법으로 시행하였다. 검사에 포함된 항균제는 oxacillin과 8가지 aminoglycoside 항균제-gentamicin (GM), amikacin (AMK), tobramycin (TOB), streptomycin (SM), neomycin (NEO), netilmicin (NET), kanamycin (KM), arbekacin (ABK)였다. 억제대의 크기에 따른 감수성 여부는 NCCLS 지침²⁰⁾에 따라 판정하였으며, NCCLS 기준이 없는 SM, NEO, ABK는 제조회사의 기준에 따라서 각각 15 mm, 17 mm, 18 mm를 감수성으로 하였다. 내성률은 전체 균주 중에서 중등도 내성(intermediate)을 나타낸 균주와 내성(resistant)인 균주의 비율로 하였다. Arbekacin에 감수성(susceptible)을 나타내지 않은 균주는 NCCLS에서 추천하는 micro-broth dilution 방법²¹⁾에 따라 최소억제농도를 측정하였다.

결 과

총 682균주에 대하여 항균제 감수성 검사를 시행하였다. 각 병원별로 수집된 균주 수는 평균 86 (62~99)주였다. 대상균주가 분리된 임상검체별 비율은 Figure 1과 같다. 농양에서 분리된 경우가 199균주(29%)로 가장 많았으며, 다음으로 객담을 포함한 호흡기분비물(152균주, 22%), 혈액(137균주, 20%) 등의 순이었다.

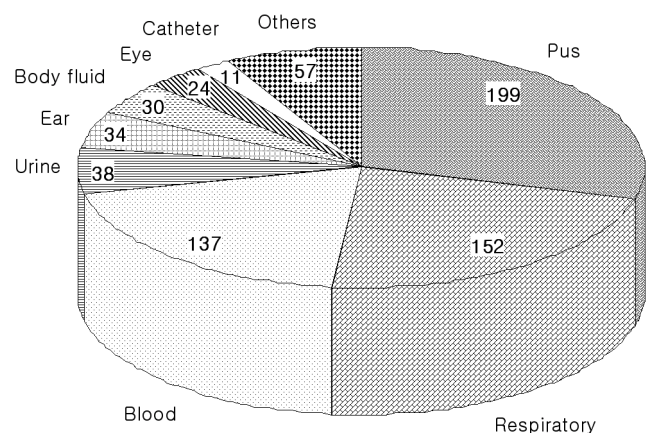


Figure 1. Sources of *Staphylococcus aureus* isolated from 8 university-affiliated hospitals.

메티실린 내성균주가 64% (439/682)를 차지하였으며, 병원에 따라 55~74%, 검체별로는 48~92%의 분포를 보였다. 8개의 아미노글리코사이드 항균제에 대한 내성률은 Figure 2와 같았다. 아미노글리코사이드 항균제 중 적어도 1가지 이상의 항균제에 대하여 내성을 나타낸 균주가 86% (588균주)를 차지하였으며, GM/AMK/TOB/KM에 모두 내성을 나타낸 균주도 MSSA와 MRSA에서 각각 10% (25/243), 88% (386/439)를 차지하였다. Gentamicin 등의 항균제에 비하여 netilmicin이나 arbekacin의 내성률은 낮게 나타났다. 8가지 항균제에 대한 내성유무에 따라 표현형을 나누면 모두 31가지로 구분되었다. 이중 빈도에 따라 몇 가지 형을 중심으로 살펴보면 Table 1과 같다.

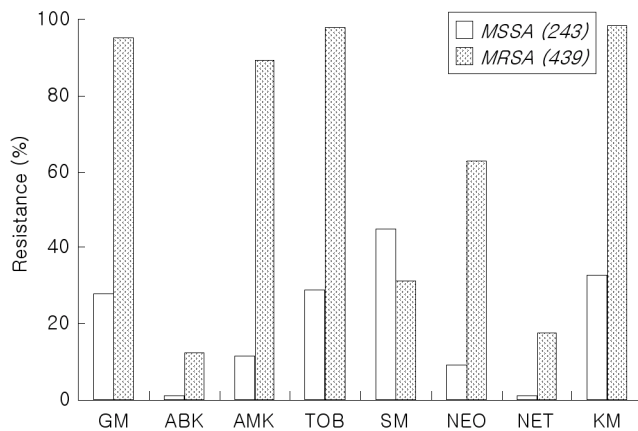


Figure 2. Resistance rates of *Staphylococcus aureus* isolates against 8 aminoglycoside antibiotics.

58균주(MSSA 3균주, MRSA 55균주)는 아베카신에 중등도 내성(51균주) 혹은 내성(7균주)을 나타냈다. 2균주에서 아베카신의 최소억제농도가 2~4 $\mu\text{g/mL}$ 로 측정되었으며, 나머지 균주들에서는 8~128 $\mu\text{g/mL}$ 의 분포를 보였다 (Figure 3).

고찰

아미노글리코사이드 항균제는 내성률의 증가에도 불구하고 중한 황색포도구균 감염증의 치료에서 중요한 역할을 담당해왔다^{13, 22)}. 최근 국내에서 분리된 균주의 gentamicin에 대한 내성률이 50~70%를 상회하는 것으로 보고되고 있지

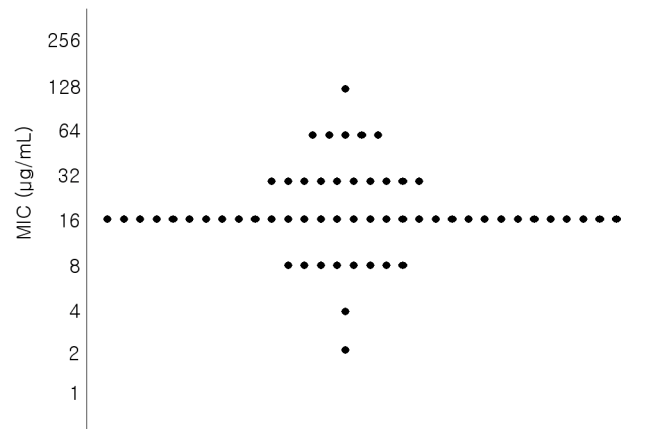


Figure 3. Distribution of MICs (minimum inhibitory concentrations) for 58 isolates non-susceptible to arbekacin by disk diffusion method.

Table 1. Phenotypic Resistance Patterns of *Staphylococcus aureus* Isolates Against 8 Aminoglycosides

	Resistance Patterns								Number of		
	KM	TOB	GM	AMK	NEO	NET	ABK	SM	MSSA	MRSA	Total
1	R	R	R	R	R	S	S	S/R	5	210	215
2	R	R	R	R	S	S	S	S/R	17	99	116
3	S	S	S	S	S	S	S	S	93	1	94
4	S	S	S	S	S	S	S	R	68	5	73
5	R	R	R	S	S/R	S	S	S/R	43	28	71
6	R	R	R	R	S	R	R	S/R	2	33	35
7	R	R	R	R	R	R	R	R	1	21	22
8	R	R	R	R	R	R	S	S/R	0	13	13
9	R	R	R	R	S	R	S	S/R	0	10	10
10	R	R	R	R	R	S	R	R	0	1	1
11	Other patterns								14	18	32
Total									243	439	682

KM : kanamycin, TOB : tobramycin, GM : gentamicin, AMK : amikacin, NEO : neomycin, NET : netilmicin, ABK : arbekacin, SM : streptomycin, MSSA : methicillin-susceptible *S. aureus*, MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

만^{15, 16)}, 다른 아미노글리코사이드 항균제에 대한 내성양상이나 내성기전 등에 대해서는 잘 알려진 바가 없으며 일부 대학병원의 균주에 대한 자료만이 있을 뿐이다²³⁻²⁵⁾. 이 연구에서는 전국적으로 8개 대학병원에서 균주를 수집하였다. 이는 이들 병원이 우리나라 3차 병원을 대표한다고는 할 수 없지만, 우리나라 3차 병원에서 분리되는 황색포도구균의 전반적인 내성양상을 볼 수는 있을 것으로 생각하였기 때문이다.

숙주의 방어기전에 이상이 없는 경우 가장 적절한 항균제를 하나만 사용하는 것이 원칙이며, 황색포도구균 감염증 역시 예외는 아니다. 하지만, 심내막염을 비롯한 중증 침습성 황색포도구균 감염증에서는 내성 출현을 억제하고 상승적 항균작용을 기대하며 항균제를 병용하여 사용한다^{10, 26)}. 보통 rifampin이나 gentamicin 등의 아미노글리코사이드 항균제가 주로 사용되었다. 하지만, MSSA (methicillin-susceptible *S. aureus*)의 경우와는 달리 MRSA는 대개 아미노글리코사이드를 비롯한 여러 항균제에 내성을 나타내기 때문에 감수성 여부, 상승작용 유무 등을 확인하고 병용하는 것이 바람직하지만, 현실적으로 검사실에서 모든 실험을 한다는 것은 한계가 있다. 또한, 반코마이신과 아미노글리코사이드의 병용이 MRSA 중 일부 균주에 효과적이긴 하지만^{27, 28)} 임상적으로 모든 감염증에 사용하기에는 근거자료가 미약하다는 주장도 있다¹⁴⁾. 따라서, 3차 병원에서 분리되는 균주의 내성양상을 아는 것이 경험적으로 항균제를 선택하거나 치료효과를 예상하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

MSSA에서는 38% (93/243)가 아미노글리코사이드 항균제에 모두 감수성을 나타냈지만, MRSA에서는 단 1균주만이 모든 항균제에 감수성이었다. 따라서, MSSA 감염증에 비하여 MRSA 감염증을 치료하는데 아미노글리코사이드의 역할은 미약할 것으로 생각된다. 더구나 일부 항균제에 대해서는 내성률이 낮지만, 불활성화효소에 의해 교차내성이 생긴다는 사실을 고려한다면 감수성 결과와는 달리 훨씬 치료효과가 떨어질 수도 있다. 이러한 이유로 황색포도구균 감염증에서도 장구균 감염증에서와 마찬가지로 gentamicin의 MIC를 기준으로 고도내성여부를 판별하고 이에 따라라 상승작용의 유무를 예측하여 치료에 활용하려는 실험이 있었지만, 고도내성이 나타나지 않은 균주라 하더라도 모두에서 상승효과가 나타나지는 않았다²⁹⁾. 따라서, 추후 *in vitro* 결과를 바탕으로 한 동물실험과 임상시험이 이루어져야만 내성인 경우라도 아미노글리코사이드를 효과적으로 병용할 수 있을지 여부를 판단할 수 있을 것이라 생각된다.

각 항균제별 내성률을 보면 kanamycin과 tobramycin의 경

우 MRSA에서 거의 대부분의 균주가 내성을 나타내고 있다. 이는 최근 밝혀진 SCCmec (staphylococcal cassette chromosome mec)내에서 mecA 유전자와 함께 aadD 유전자가 함께 이동할 수 있다는 사실³⁰⁾과 연관이 있을 것으로 생각된다. 즉, tobramycin과 kanamycin의 내성을 매개하는 aadD 유전자로 인해 이처럼 높은 내성률이 나타났을 것으로 추정된다.

아미노글리코사이드 항균제에 대한 내성은 보통 3가지 기전-불활성화효소, 세포내 운반의 장애, 30S ribosome의 변이-에 의해 생기는 것으로 알려져 있다^{22, 31, 32)}. 이중 불활성화효소-adenylation (ANT 혹은 AAD), acetylation (AAC), phosphorylation (APH)-의 생산이 가장 중요한 내성기전으로 알려져 있다^{22, 31-33)}. 이들 효소들은 대개 plasmid에 의해 매개되며 임상적으로나 역학적으로 전파를 파악하는 것이 중요하다^{32, 33)}. 본 연구에서는 이들 효소를 확인하기 위하여 hybridization³⁴⁾ 혹은 polymerase chain reaction (PCR)³⁵⁾ 등의 방법을 사용하지는 않았지만, 각 항균제에 대한 내성양상을 바탕으로 관련된 효소를 어느 정도 추정할 수 있었다. 나라별로, 시기에 따라, 항균제의 사용양상에 따라 불활성화 효소의 분포가 각기 다른 것으로 보고되었지만³⁶⁻⁴⁴⁾, 국내에서도 외국의 일부 보고^{37-41, 43)}와 비슷하게 APH와 AAC의 활성을 모두 가진 APH(2'')-AAC(6') 병합효소가 가장 많은 빈도를 차지하는 것으로 알려져 있다^{24, 25)}. 이번 연구결과에서도 gentamicin에 대한 내성률이 95%에 이르는 것으로 보아 APH(2'')-AAC(6')에 의한 불활성화가 주요한 내성기전 중 하나일 것으로 추정된다. 이러한 결과는 국내에서 과거에 생산된 아미노글리코사이드 중 kanamycin, gentamicin 등이 상대적으로 많은 부분을 차지하였던 것¹⁷⁾과 관련이 있을 것으로 생각된다. 하지만, 이외에도 다른 내성양상(Table 1)을 살펴볼 때 KM/NEO/TOB/AMK에 내성을 매개하는 ANT(4')-I과 중복되는 부분이 많기 때문^{31, 33)}에 다른 분자유전학적 방법을 사용하지 않고 감수성 결과만으로 불활성화 효소의 분포를 알기는 어렵다. 더구나 시험관내 실험에서 불활성화 효소의 생성에 의한 내성의 정도는 세균에 따라 다르고 한 균주가 여러 가지 다양한 효소를 생성하는 유전자를 가질 수 있으며, 불활성화 시킬 수 있는 항균제가 상당부분 중복되기 때문^{22, 31)}에 현재의 결과만으로 어떠한 것이 주종을 이룬다고 판단하는 것은 힘들다. 추후 필요하다면 불활성화 효소의 시점유병률(point prevalence)을 확인하기 위한 연구가 이루어져야 더 정확한 자료를 얻을 수 있을 것이다.

기준에 발표된 국내자료와 큰 차이점이 있다면 일본에서

개발되고 주로 사용되었던 arbekacin에 대한 내성률이 8.8%에 이른다는 것이다. 대부분이 일본내의 논문이기 때문에 자료를 모두 확인할 수는 없지만, 1980년대 이후 아베카신을 사용해온 일본에서는 최근까지의 내성률이 3~7%라고 보고되고 있다^{36, 45, 46}. 아베카신 내성은 APH(2'')-AAC(6') 효소가 변형된 AAC(4'')에 의해 나타나는 것으로 알려져 있다⁴⁷. 따라서, 아베카신에 내성을 나타낸 균주들이 모두 KM/TOB/GM/AMK에도 내성을 나타냈다는 결과를 고려한다면 이번 연구결과에서 확인된 균주들 역시 위의 변형효소에 의해 매개되었을 것으로 추측된다. 하지만, 지금까지 국내에서 발표된 자료에 의하면 아베카신에 내성인 균주는 하나도 없었다^{23, 24, 48-50}. 어떠한 이유 때문에 이러한 차이가 발생하였는지는 정확히 알 수 없지만, 내성여부를 재확인하기 위하여 최소억제농도를 측정한 결과 2균주는 감수성이었지만 나머지 균주들은 모두 MIC가 8 $\mu\text{g/mL}$ 이상이였다.

아베카신은 일본에서 처음 동정되었던 VISA 감염증에서 ampicillin/sulbactam과 병합하여 사용되어 효과를 나타내는³⁰ 등 MRSA 감염증에서 vancomycin에 비견할만큼 살균효과와 post-antibiotic effect (PAE)가 훌륭한 것으로 보고되고 있다⁵¹⁻⁵⁴. 하지만, 반코마이신과 병용하여 사용할 때 상승작용이 나타나지 않거나 심지어 길항작용이 보인다는 보고⁴⁵도 있는 등 그 효과에 대해서는 논란이 있기도 하다. 최근에는 daptomycin과 병용하여 사용할 경우 VISA의 치료에 효과가 있을 것이라는 결과가 나오기도 하였다⁵⁵. 하지만, arbekacin의 혈중 최고농도가 보통 8 $\mu\text{g/mL}$ 정도^{45, 56}이고 이번 연구에서 대부분의 균주에서 MIC가 8 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 측정되었고 심지어 128 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 균주도 있었으며, 비록 불활성화의 효율은 떨어지지만 다양한 기전을 가진 내성균주들이 국내에서 많다는 사실을 고려한다면 MRSA 감염증의 치료를 위해 사용하는 경우 주의를 기울여야 할 것이다.

아미노글리코사이드 항균제에 대한 높은 내성률을 나타낸 본 연구결과로 고려할 때 국내에서 발생하는 MRSA 감염증에서 아미노글리코사이드를 병합하여 사용하는 것은 상승효과를 기대하기가 어려울 것이다. 물론 일부 항균제의 경우 아직 내성률이 낮기 때문에 시험관내 살균력 등을 고려하여 판단하여야 하겠지만, 다수의 항균제가 불활성화 효소에 의해 분해되고 여러 유전자가 동시에 관여할 수 있다는 점을 생각한다면 아미노글리코사이드 병합치료의 효과에 대한 연구가 추후 더 필요할 것이다.

요 약

목 적 : 황색포도구균은 균혈증, 골수염, 피부 및 연조직 감염 등을 일으키는 임상적으로 중요한 병원체이다. 여러 항균제에 다제내성을 가진 메티실린 내성균주가 늘어나고 최근에는 반코마이신에조차 감수성이 저하된 균주가 발견되는 등 항균제 내성문제는 감염증의 치료에 많은 문제를 야기하고 있다. 저자들은 심내막염을 비롯해 중한 황색포도구균 감염증에서 병합치료제로 사용되는 아미노글리코사이드 항균제에 대한 내성양상을 알아보고자 하였다.

방 법 : 1999년 6월부터 2001년 1월까지 8개 대학병원에서 일정한 기간동안 분리된 황색포도구균 100균주씩을 수집하였다. 수집된 균주 중 동일한 사람으로부터 연속하여 분리된 경우는 제외하였다. 이들 균주를 대상으로 원판확산법을 이용하여 9가지 항균제에 대한 감수성을 검사하였다. 아베카신에 감수성을 나타내지 않은 균주는 아베카신의 최소억제농도를 측정하였다.

결 과 : 모두 682균주를 수집하였으며, 검체별로는 농양(199주, 29%), 호흡기분비물(152주, 22%), 혈액(137주, 20%), 소변(38주, 6%) 등이었다. 메티실린 내성률은 64% (439/682)였으며, 591균주(86%)가 적어도 1가지 이상의 아미노글리코사이드 항균제에 내성을 나타냈다. 메티실린내성 황색포도구균의 각 항균제별 내성률은 kanamycin (KM) 98%, tobramycin (TOB) 98%, gentamicin (GM) 95%, amikacin (AMK) 90%, neomycin (NEO) 63%, streptomycin (SM) 31%, netilmicin (NET) 18%, arbekacin (ABK) 13%이었다. 메티실린 내성균주 중 대개 다제내성이었으며, 88%가 KM, TOB, GM, AMK 4가지 항균제에 모두 내성을 보였다. 아베카신에 감수성을 보이지 않았던 58균주의 최소억제농도는 2~128 $\mu\text{g/mL}$ 였다.

결 론 : MRSA는 KM, TOB, GM, AMK 각각의 항균제에 대해 90% 이상의 내성률을 나타냈다. 또한, 위의 4가지 항균제에 모두 내성인 균주가 대부분이었다. ABK과 NET에 대한 내성률은 20% 미만이었다. 아미노글리코사이드 항균제 중 아베카신이 가장 감수성을 보였다.

감사의 글

본 연구는 보건기술연구개발사업(HMP-99-M-04-0002)의 일부 지원으로 이루어졌습니다. 균주 수집에 도움을 주신 경상대의 김선주 선생님, 부산대의 장철훈 선생님, 이선희

선생님, 성균관대의대 김성민 선생님, 전남의대 신동현 선생님, 전북의대 이혜수 선생님, 충남의대 구선희 선생님, 충북의대 신형식 선생님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS : Antimicrobial resistance in staphylococci. *Infect Dis Clin North Am* 11:813-849, 1997
- 2) Lowy FD : *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 339:520-532, 1998
- 3) Jevons MP : "Celbenin"-resistant staphylococci. *BMJ* 1: 124-126, 1961
- 4) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 40:135-136, 1997
- 5) Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. : Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 340:493-501, 1999
- 6) Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A : The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 340:517-523, 1999
- 7) Poly MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Dennis F : First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital [letter]. *Lancet* 351:1212, 1998
- 8) Rotun SR, MaMath V, Schoonmaker DJ, Maupin PS, Tenover FC, Hill BC, et al. : *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia. *Emerg Infect Dis* 5:147-149, 1999
- 9) Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K : Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Clin Microbiol* 38:3879-3881, 2000
- 10) Archer GL, Polk RE : Treatment and prophylaxis of bacterial infections. In : Braunwald E, Fauck AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. p867-882, New York, McGraw-Hill, 2001
- 11) Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, et al. : Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 274:1706-1713, 1995
- 12) Shanson DC : New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 42:292-296, 1998
- 13) Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O : Aminoglycosides. *Med Clin North Am* 79:761-787, 1995
- 14) Schmitz FJ, Jones ME : Antibiotics for treatment of infections caused by MRSA and elimination of MRSA carriage. What are the choices? *Int J Antimicrob Agents* 9:1-19, 1997
- 15) Lee K, Chang CL, Lee NY, Kim HS, Hong KS, Cho HC, and Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group : Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1998. *Yonsei Med J* 41:497-506, 2000
- 16) 김홍빈, 사종문, 유재일, 김봉수, 윤옥진, 윤혜령, 이영선. 1·2차 병원의 임상검체에서 분리된 황색포도구균의 항균제 내성양상. *감염* 32:259-264, 2000
- 17) 김상일, 박재명, 위성현, 김양리, 강문원. 국내 항균제의 사용실태와 변화추세(III). *감염* 6:439-447, 2000
- 18) 김준명 : 국내 항생제 사용 실태조사 및 적정사용 방안에 관한 연구. 대한화학요법학회지 17:255-296, 1999
- 19) Aeschlimann JR, Allen GP, Hershberger E, Rybak MJ : Activities of LY333328 and vancomycin administered alone or in combination with gentamicin against three strains of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 44:2991-2998, 2000
- 20) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard-7th Ed, M2-A7, Villanova, Pennsylvania, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000
- 21) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard-5th Ed, M7-A5, Villanova, Pennsylvania, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000
- 22) Nicolau DP, Quintiliani R : Aminoglycosides. In : Antimicrobial therapy and vaccines. Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, eds. p621-638, Baltimore, Williams & Wilkins, 1999
- 23) 정윤섭, 이경원 : 병원균의 항균제내성과 기전. p79-97, 서울, 서흥출판사, 1997
- 24) 정윤섭, 이경원, 신정원, 신희봉, 임종백 : Arbekacin의 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 항균력. 대한화학요법학회지 15:319-327, 1997
- 25) Choi SM, Kim SH, Lee DG, Kim SI, Wie SH, Choi JH, et al. : Multiplex PCR for the detection of genes encoding methicillin resistance and aminoglycoside modifying enzymes among *Staphylococcus aureus*. 2001년 대한감염학회 학술대회 초록집, p48, 2001

- 26) 최강원. 항생제 사용의 일반원칙. In : 대한감염학회. 항생제의 길잡이. 2판, p48-59, 서울, 광문출판사, 2000
- 27) Houlihan HH, Mercier R, Rybak MJ : Pharmacodynamics of vancomycin alone and in combination with gentamicin at various dosing intervals against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected fibrin-platelet clots in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2497-2501, 1997
- 28) Watanakunakorn C, Tisone J : Synergism between vancomycin and gentamicin or tobramycin for methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 22:903-905, 1982
- 29) Mulazimoglu L, Drenning SD, Muder RR : Vancomycin-gentamicin synergism revisited : effects of gentamicin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1534-1535, 1996
- 30) Hiramatsu K, Ito T, Hanaki H : Mechanism of methicillin and vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Balliere's Clin Infect Dis* 5:221-242, 1999
- 31) Quintiliani R, Sahm DF, Courvalin P : Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. In : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed, Washington DC, ASM press, 1999, p1505-1525
- 32) Amyes SGB, Gemmell CG : Antibiotic resistance in bacteria. *J Med Microbiol* 36:4-29, 1992
- 33) Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH : Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 57:138-163, 1993
- 34) Shaw KJ, Hare RS, Sabatelli FJ, Rizzo M, Cramer CA, Naples L, et al. : Correlation between aminoglycoside resistance profiles and DNA hybridization of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2253-2261, 1991
- 35) Vanhoof R, Godaro C, Content J, Nyssen HJ, Han-necartpokorni E, and Belgian Study Group of Hospital Infections : Detection by polymerase chain reaction of genes encoding aminoglycoside-modifying enzymes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of epidemic phage types. *J Med Microbiol* 41:282-290, 1994
- 36) Ida T, Okamoto R, Shimauchi C, Okubo T, Kuga A, Inoue M : Identification of aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing : epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Clin Microbiol* 39:3115-3121, 2001
- 37) Phillips I, King A, Shannon K : Prevalence and mechanisms of aminoglycoside resistance-a ten year study. *Am J Med* 80(Suppl 6B):48-55, 1986
- 38) Inouye Y, Morifuji K, Masumi N, Nakamura S, Takesue Y, Santou T, et al. : Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates to various antimicrobial agents-isolation of arbekacin-resistant strain. *Hiroshima J Med Sci* 41:79-85, 1992
- 39) Inouye Y, Hashimoto M, Sugiyama M, Takesue Y, Santo T, Yokoyama T : Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates to various antimicrobial agents-aminoglycoside-modifying enzyme AAC (6')/APH (2'') is responsible for arbekacin resistance enhanced by bleomycin. *Hiroshima J Med Sci* 43:87-92, 1994
- 40) Dornbusch K, Miller GH, Hare RS, Shaw KJ, and the ESGAR Study Group : Resistance to aminoglycoside antibiotics in gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood-report from a European collaborative study. *J Antimicrob Chemother* 26:131-144, 1990
- 41) Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L, Hare RS, Shaw KJ : The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms-combined results of surveys in eight regions of the world. *J Chemother* 7(Suppl 2):17-30, 1995
- 42) Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC, and the SENTRY Participants Group : Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY antimicrobial surveillance programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:414-421, 1999
- 43) European Study Group on Antibiotic Resistance : In vitro susceptibility to aminoglycoside antibiotics in blood and urine isolates consecutively collected in twenty-nine European laboratories. *Eur J Clin Microbiol* 6:378-385, 1987
- 44) Schmitz F, Fluit AC, Gondolf M, Beyrau R, Lindenlauf E, Verhoef J, et al. : The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. *J Antimicrob Chemother* 43:253-259, 1999
- 45) Kobayashi Y, Uchida H, Kawakami Y : Arbekacin. *Int J Antimicrob Agents* 5:227-230, 1995
- 46) Obayashi Y, Fujita J, Ichiyama S, Hojo S, Negayama K, Takashima C, et al. : Investigation of nosocomial infection caused by arbekacin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 28: 53-59, 1997
- 47) Fujimara S, Tokue Y, Takahashi H, Kobayashi T, Gomi K, Abe T, et al. : Novel arbekacin- and amikacin-modifying enzyme of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 190:299-303, 2000
- 48) 허지영, 이위교, 김활웅, 현봉학 : Arbekacin의 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*에 대한 항균효과. 대한

- 임상미생물학회지 4:S71, 2001
 - 49) 하승희, 정석훈, 정태식, 서대영, 장철훈, 남희준 등 : Glycopeptide, arbekacin 및 quinupristin/dalfopristin의 항-황색포도구균 항균력. 감염 33:261-266, 2001
 - 50) 위성현, 강진한, 허동호, 이동건, 김상일, 김양리 등 : *Staphylococcus aureus*와 coagulase-negative *Staphylococcus species*에 대한 arbekacin의 시험관내 항균력. 감염 33:254-260, 2001
 - 51) You I, Kariyama R, Zervos M, Kumon H, Chow JW : In-vitro activity of arbekacin alone and in combination with vancomycin against gentamicin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis 36:37-41, 2000
 - 52) Aoki Y : Bactericidal activity of arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Jpn J Antibiot 47: 640-646, 1994
 - 53) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T : Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 39:471-476, 1997
 - 54) Hamilton-Miller JMT, Shah S : Activity of the semi-synthetic kanamycin B derivative, arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 35:865-868, 1995
 - 55) Akins RL, Rybak MJ : In vitro activities of daptomycin, arbekacin, vancomycin, and gentamicin alone and/or in combination against glycopeptide intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* in an infection model. Antimicrob Agents Chemother 44:1925-1929, 2000
 - 56) Fillastre JP, Leroy A, Humbert G, Moulin B, Bernadet P, Josse S : Pharmacokinetics of habekacin in patients with renal insufficiency. Antimicrob Agents Chemother 31:575-577, 1987
-